



TITLE:

Establishment of non-invasive quantification of pancreatic beta cell mass in mice using SPECT/CT imaging with ^{111}In -labeled exendin-4 and its application to evaluation of diabetes treatment effects on pancreatic beta cell mass(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Hamamatsu, Keita

CITATION:

Hamamatsu, Keita. Establishment of non-invasive quantification of pancreatic beta cell mass in mice using SPECT/CT imaging with ^{111}In -labeled exendin-4 and its application to evaluation of diabetes treatment effects on pancreatic beta cell mass. ...

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22363>

RIGHT:

主論文1: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2018.06.002>. 主論文2: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54722-w>

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	浜 松 圭 太
論文題目	Establishment of non-invasive quantification of pancreatic beta cell mass in mice using SPECT/CT imaging with ¹¹¹ In-labeled exendin-4 and its application to evaluation of diabetes treatment effects on pancreatic beta cell mass (¹¹¹ In 標識 exendin-4 を用いた SPECT/CT によるマウス膵β細胞量の非侵襲的定量法の確立と、膵β細胞量に対する糖尿病治療効果の評価への応用)		
(論文内容の要旨)			
<p>糖尿病の主要な病態であるインスリン分泌障害において、膵β細胞量の減少は重要な構成要素と考えられるが、その非侵襲的定量法は確立されていない。近年、GLP-1 受容体のリガンドである exendin を放射性標識したプローブの開発が進められ、齧歯類へ経静脈投与後の摘出膵への集積放射能と膵β細胞量との相関が報告されている。しかし SPECT/CT 像の解析においては、小動物では CT 像で膵が同定困難であり、かつ、腎の高集積が膵の解析に影響を及ぼすため、膵への関心領域 (ROI) 設定のための他プローブの併用や事前の腎摘出なしでは膵β細胞量の定量は困難であった。</p> <p>本研究では、まず、生体マウスの ¹¹¹In 標識 exendin-4 を用いた SPECT/CT 撮像による膵集積放射能の非侵襲的定量法の確立を目指した。1 型糖尿病モデルの NOD マウスに本プローブを静注後に摘出した膵の SPECT/CT 像を用い、膵の一部のみに ROI 設定して得た集積放射能を、膵全体の集積放射能と比較検討したところ、%CV < 10%の精度で集積放射能を得るためには、ROI の体積は膵全体の 40%以上必要と分かった。また、摘出腎の SPECT/CT 像での検討から、腎周囲 2.7 mm 以内を ROI から除外することで、腎の周囲への影響 (spill-over) を膵集積放射能の 5%未満とすることが可能と分かった。次に、腎摘出なしで生体マウスの SPECT/CT 像で膵の評価が可能か検討するため、両腎摘出前後で撮像を行った。本プローブは腹腔内では膵、腎に集積し、その他の臓器への集積は少ないため、腹腔内で集積放射能が一定閾値以上の領域を膵とみなして ROI 設定した。この際、腎摘出後像では ROI の体積が摘出膵の体積と一致するよう閾値を調整した。腎摘出前像では腎周囲 2.7 mm 以内を解析対象外とし、腎摘出後像の閾値を半減期補正して用い、ROI を設定した。腎摘出前像における ROI の体積は全例で膵全体の 40%以上で、集積放射能の差は腎摘出前後で 2.9±2.2%と小さく、腎摘出なしで膵の評価が可能と考えた。さらに cyclophosphamide の腹腔内投与により様々な糖尿病発症過程のマウスを作製し、SPECT/CT 撮像を行った。同様の ROI 設定で得た集積放射能と、キュリーメータで得た摘出膵の集積放射能には強い相関を認めた ($r=0.90$、$p<0.001$)。</p> <p>次に、糖尿病治療薬の膵β細胞量に対する効果について、上記解析法を用いた評価を試みた。肥満 2 型糖尿病モデルの db/db マウスにおいて、SGLT2 阻害薬の一つである canagliflozin の膵β細胞保護効果を評価するため、投与前 (6 週齢) と投与 3、6、9 週後に SPECT/CT を撮像し、膵集積放射能を算出した。非投与群では膵集積放射能が有意に減少するのに対して、投与群では有意な変化を認めず、6、9 週後では両群間で有意差を認めた。また、投与 9 週の撮像後に作成した膵標本の免疫染色による検討で、インスリン陽性面積割合と膵重量の積により求めた膵β細胞量と、画像解析による膵集積放射能との間に強い相関を認めた ($r=0.84$、$p=0.01$)。</p> <p>以上より、¹¹¹In 標識 exendin-4 を用いた SPECT/CT により、db/db マウスの糖尿病発症過程における膵β細胞量の減少を経時的に定量評価でき、また、canagliflozin の膵β細胞保護効果を観察できた。本法によるマウス膵β細胞量の定量及び膵β細胞量に対する糖尿病治療効果の評価は、今後の糖尿病の病態解明や膵β細胞保護効果を有する薬剤開発に有用であると考えられる。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>近年、放射性標識 exendin のマウス膵への集積量と膵β細胞量の相関が報告されているが、非侵襲的な膵β細胞量の定量のために必要な生体マウス SPECT/CT の画像評価法は確立されていない。</p> <p>本研究により、¹¹¹In 標識 exendin-4 を用いた生体マウス SPECT/CT 像において膵集積放射能を%CV < 10%の精度で定量するためには、膵全体の 40%以上の体積を評価することが必要であること、腎周囲 2.7 mm 以内を解析対象外とすることで腎への高集積が膵へ及ぼす影響を最小化できることが示された。これらを適用することで、生体マウス SPECT/CT 撮像により膵β細胞量を定量できることが示された。</p> <p>また、肥満 2 型糖尿病モデルの db/db マウスを 6 週齢の時点で canagliflozin 投与群と非投与群に割り付け、上記手法を用いた膵β細胞量の経時的な定量評価が行われた。非投与群では 6、9 週後に膵集積放射能が有意に減少するのに対して、非投与群では有意な減少を認めず、両群間で有意差を認めた。このことから、本法が膵β細胞に対する糖尿病治療効果の評価に応用可能であることが示された。</p> <p>以上の研究はマウス膵β細胞量の非侵襲的な定量評価法及びその応用としての膵β細胞に対する糖尿病治療効果の評価法の確立に貢献し、今後の糖尿病の病態解明や膵β細胞保護効果を有する薬剤開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 3 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			